



Eur päisches
Patentamt

European
Patent Office

Office eur péen
des brevets

4



Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

00402159.8

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

DEN HAAG, DEN
THE HAGUE, 07/08/01
LA HAYE, LE





Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation

Anmeldung Nr.:
Application no.:
Demande n°: 00402159.8

Anmeldetag:
Date of filing: 27/07/00
Date de dépôt:

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
Roquette Frères
62136 Lestrem
FRANCE

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:
Granules à base d'amidon et de lactose

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:
State:
Pays:

Tag:
Date:
Date:

Aktenzeichen:
File no.
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:

A61K9/16

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE/TR
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

GRANULES A BASE D'AMIDON ET DE LACTOSE

La présente invention a pour objet une
5 composition de granules à base d'amidon et de lactose,
ainsi que le procédé permettant d'obtenir ces granules.

Elle a également pour objet l'utilisation de tels
granules notamment comme excipient dans l'industrie
pharmaceutique ou alimentaire ou comme additif ou
10 support dans les industries agro-alimentaires ou
chimiques.

L'industrie pharmaceutique est consommatrice de
tonnages importants d'amidon et de lactose. Ceux-ci
sont notamment utilisés en tant qu'excipient dans les
15 formes sèches que sont par exemple les poudre de
remplissage des gélules, les poudres à dissoudre, les
préparations nutritives pulvérulentes et les comprimés.

L'industrie alimentaire utilise quant à elle ce
type d'excipient notamment dans les aliments ou
20 boissons à disperser et à diluer.

En ce qui concerne le domaine auquel on
s'intéressera spécifiquement dans la présente
invention, à savoir les excipients pharmaceutiques ou
alimentaires, de tels excipients existent sous forme de
25 poudres obtenues par granulation humide d'un mélange de
lactose et d'amidon, additionné de liants ou de
surfactants. Ces poudres possèdent généralement des
propriétés peu satisfaisantes pour la compression
directe.

30 Les caractères les plus importants pour apprécier
l'aptitude pour la compression directe d'une poudre
sont l'aptitude à l'écoulement (alimentation régulière
de la chambre de compression à partir de la trémie), la
résistance à l'abrasion (ou non-friabilité) et la
35 cohésion après compactage des particules qui
conditionne la dureté des comprimés. Les comprimés
produits doivent être suffisamment durs pour résister à
la casse mais en même temps avoir de bonnes propriétés

de désintégration lorsqu'ils se trouvent dans le milieu gastrique.

Parmi les excipients les plus couramment rencontrés en compression, on peut citer notamment la cellulose, l'amidon, le lactose, le phosphate dicalcique.

La cellulose microcristalline remplit toutes les conditions attendues d'un excipient de compression directe, mais elle reste difficile à produire et relativement onéreuse. Elle présente en outre l'inconvénient de provoquer une diminution de la dureté des comprimés consécutivement à une reprise en eau au cours du stockage. De plus, elle procure une sensation désagréable en bouche.

Le lactose est un diluant très employé dans la technologie des comprimés. Il se présente sous deux formes principales : cristallisé ou atomisé. Le lactose cristallisé se présente sous trois formes cristallines différentes : l'α-lactose anhydre (non disponible dans le commerce), le β-lactose anhydre (généralement appelé lactose anhydre), et l'α-lactose monohydrate. Le lactose anhydre présente l'inconvénient d'être hygroscopique ce qui entraîne des problèmes de stabilité dans le temps. L'α-lactose monohydrate est stable, mais sa comprimabilité et son temps de désintégration sont limités. Afin d'améliorer ses propriétés en compression, le lactose a été modifié par atomisation et agglomération.

Le lactose atomisé est hautement compressible, et la sphéricité de ses particules lui confère des propriétés d'écoulement satisfaisantes. Il est moins stable et sa durée de conservation est plus courte que celle du lactose cristallisé. Il ne possède en outre pas de propriétés désintégrantes. Les comprimés fabriqués à partir de lactose atomisé développent au stockage une coloration jaunâtre plus intense que celle développée par le lactose monohydraté.

Le lactose aggloméré est une poudre stable qui s'écoule bien, mais moins compressible que le lactose atomisé.

La comprimabilité du lactose reste insuffisante et a pu être améliorée en lui ajoutant un excipient liant ou diluant possédant une comprimabilité meilleure comme une cellulose microcristalline. Ces mélanges se compriment facilement moyennant l'addition d'un lubrifiant. Les celluloses microcristallines ont cependant l'inconvénient d'un prix élevé, et d'une baisse de la dureté des comprimés formés consécutivement à une prise d'humidité.

Quant à l'amidon, il présente du fait de la faible taille de ses particules et de sa faible densité, l'inconvénient de ne pas s'écouler. L'élasticité importante de ses granules lui confère une piètre comprimabilité qui ne permet pas la fabrication de comprimés de dureté satisfaisante. Par contre, il possède de bonnes propriétés désintégrantes du fait de son pouvoir gonflant dans l'eau. L'amidon peut également servir de liant et de diluant et même d'agent favorisant l'écoulement.

On a proposé d'associer le lactose et l'amidon par granulation humide (BODE-TUNJI M.O., JAIYEOBA K.T., Labo-Pharma - Probl. Tech. - 32, n°340, Mars 1984, pp 190-192). Cependant, il a été démontré que l'addition d'amidon au lactose réduit la taille moyenne des granulés et augmente leur friabilité, cet effet étant compensé par l'addition d'un surfactant.

On a également proposé de granuler du lactose et de l'amidon en utilisant un polymère synthétique comme agent liant (WAN L.C., LIM K.S., S.T.P. Pharma Sciences 1 (5) 285-293, 1991). Les compositions obtenues présentent un écoulement acceptable, mais des densités relativement faibles.

On connaît en outre des procédés de préparation par atomisation d'excipients de compression complexes, tels que celui décrit dans le brevet US 5.006.345, comprenant du lactose, un liant tel que la

polyvinylpyrrolidone ou l'hydroxypropylméthylcellulose, et un désintégrant tel que notamment la carboxyméthylcellulose réticulée ou l'amidon carboxyméthylé.

5 Il reste donc un besoin non satisfait pour une composition de granules d'amidon et de lactose, possédant une friabilité réduite, un écoulement performant, une bonne comprimabilité et des propriétés désintégrantes satisfaisantes, tout en étant peu
10 hygroscopique.

L'invention a pour but de remédier à ce besoin et la Demanderesse a eu le mérite de trouver, après de nombreux travaux que ce but pouvait être atteint dès
15 lors qu'on utilise des granules conformes à l'invention, à base d'amidon et de lactose. Pour obtenir de tels granules, la Demanderesse a constaté que, contre toute attente, il convenait d'employer un mélange de lactose et d'amidon granulaire et de modifier ses caractéristiques physiques en employant un
20 procédé approprié de telle sorte que l'on obtienne simultanément une friabilité modérée, une comprimabilité satisfaisante, un écoulement performant, tout en conservant des propriétés désintégrantes.

L'invention a donc pour objet des granules
25 consistant en lactose et en amidon, caractérisés en ce qu'ils présentent une friabilité inférieure ou égale à 80% selon un test A.

Ce test A consiste à soumettre les granules à tester à une action mécanique dans un appareil dénommé
30 friabilimètre. On utilise pour cela un appareil de marque ERWEKA TA fabriqué par la société ERWEKA (RFA-63150 HEUSENSTAMM) tournant à une vitesse de rotation uniforme de 25 tours/minute, et équipé d'un tambour d'abrasion dans lequel on a introduit 5 billes d'acier
35 identiques d'un diamètre de 17 mm et d'un poids de 18,87g. Pour réaliser ce test A, on introduit dans le tambour d'abrasion de ce friabilimètre, une quantité de 15 g de produit de granulométrie comprise entre 100 et

200 µm, puis on met l'appareil en rotation pendant 5 minutes.

5 A la fin de l'expérience, on détermine la proportion pondérale représentée par le résidu retenu sur un tamis d'une largeur de maille de 100 microns.

La valeur de la friabilité correspond au pourcentage de poudre non retenu par le tamis précédemment défini. La friabilité est d'autant plus grande que le pourcentage de poudre non retenue par le
10 tamis est grand.

Les granules conformes à l'invention présentent selon ce test A une friabilité modérée, c'est à dire inférieure ou égale à 80% et de préférence inférieure ou égale à 60%.

15 Les granules conformes à l'invention peuvent également être caractérisés par une structure sphérique lorsqu'ils sont observés en microscopie électronique à balayage. Cette structure tout à fait particulière est illustrée par les figures 1, 1' et 2, 2' qui mettent en
20 évidence la sphéricité parfaite des granules obtenus. La figure 1 représente une photographie au microscope électronique à balayage d'un granule conforme à l'invention dont le ratio de lactose et d'amidon est de 75/25. La figure 2 représente une photographie au
25 microscope électronique à balayage d'un granule conforme à l'invention dont le ratio de lactose et d'amidon est de 85/15. Grâce à cette structure sphérique, les granules conformes à l'invention présentent un écoulement tout à fait satisfaisant.

30 Selon un mode de réalisation de l'invention, les granules sont caractérisés par un ratio de lactose et d'amidon compris entre 90/10 et 25/75. Il est en effet possible de faire varier à loisir les proportions de lactose et d'amidon dans les granules conformes à
35 l'invention, selon l'utilisation que l'on souhaite en faire.

Par lactose on entend le lactose monohydrate tel que défini par la pharmacopée européenne, 1997, 0187-p.1111-1112. Par amidon, on entend les amidons de

toutes origines, naturels ou hybrides, de type granulaire. On utilisera de préférence un amidon de maïs natif, et en particulier un amidon de maïs blanc tel que celui commercialisé par la Demanderesse sous l'appellation « amidon extra-blanc » qui permet d'obtenir des granules d'une blancheur tout à fait satisfaisante.

Au-delà de 90% de lactose par rapport à l'amidon contenu dans les granules, la Demanderesse a constaté que lesdits granules ne possédaient pas de propriétés désintégrantantes satisfaisantes. En deçà de 25% de lactose, soit pour plus de 75% d'amidon dans les granules, ceux-ci ne se compriment plus correctement en raison des propriétés élastiques de l'amidon et les propriétés d'écoulement ne sont pas satisfaisantes.

De préférence, on choisira un ratio de lactose et d'amidon compris entre 85/15 et 50/50.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, les granules comprennent du lactose et de l'amidon et peuvent de plus contenir tout additif approprié dès lors qu'il ne nuise pas aux propriétés recherchées des granules finaux, comme notamment des arômes, des colorants, des agents stabilisants, des agents désintégrants, des liants, des lubrifiants, des conservateurs. Il peut s'agir également de principes actifs pharmaceutiques ou phytosanitaires, de détergents.

Les granules conformes à l'invention peuvent être caractérisés par leur comprimabilité déterminée selon un test B.

Ce test B consiste à mesurer les forces, exprimées en Newton, qui sont représentatives de la comprimabilité de la composition de granules étudiée, données pour deux valeurs différentes de densité de comprimés. Ces forces traduisent la résistance à l'écrasement de comprimés qui sont cylindriques à faces convexes (rayon de courbure de 14mm), d'un diamètre de 13 mm, d'une épaisseur de 6 mm et de masses volumiques apparentes de 1,3 et 1,4 g/ml. Cette comprimabilité

exprimée à de telles densités de comprimés reflète bien les propriétés avantageuses des granules selon l'invention en matière de compression directe.

5 Pour effectuer ce test B, on prépare des comprimés à partir de granules conformes à l'invention auxquels on ajoute au préalable 0,5% en poids de stéarate de magnésium en tant que lubrifiant.

10 La compression est effectuée grâce à une presse alternative FROGERAIS de type AM. Cette presse est équipée de poinçons ronds à faces concaves, d'un diamètre égal à 13mm.

15 On règle sur la presse l'enfoncement du poinçon supérieur et le volume de remplissage de la matrice, de façon à faire varier la densité des comprimés, et on détermine la dureté correspondante de ces comprimés en utilisant un duromètre ERWEKA de type TBH 30 GMD.

20 Les granules conformes à l'invention dont le ratio de lactose et d'amidon est compris entre 90/10 et 50/50 présentent une comprimabilité remarquable, supérieure à celle des produits de l'art antérieur, se traduisant par une dureté de comprimés supérieure à 70 N et de préférence supérieure à 80 N pour une densité de 1,3 g/ml, et/ou supérieure à 170 N et de préférence supérieure à 180 N pour une densité de 1,4 g/ml.

25 Les granules selon la présente invention se caractérisent en outre par un angle de repos inférieur à 45°, et de préférence inférieur à 40°. La détermination de l'angle de repos d'une poudre est une des méthodes les plus généralement employées pour
30 apprécier ses propriétés d'écoulement. Il s'agit de mesurer la hauteur d'un cône formé par la poudre qui s'est écoulée d'un cylindre de volume connu, et d'en déduire l'angle formé par ce cône en fonction du rayon du cylindre utilisé. Plus l'angle formé est grand,
35 moins l'écoulement de la poudre est bon. A titre d'exemple, les angles de repos des excipients les plus généralement utilisés en compression directe varient entre 35 et 67°, les valeurs les plus élevées étant observées avec les celluloses et les moins élevées

étant observées avec les produits granulés comme le sorbitol ou le phosphate dicalcique modifié. Le lactose atomisé présente généralement un angle de repos de l'ordre de 46° (d'après STAMM A. et MATHIS C., Labo-
5 Pharma - Problèmes et Techniques - N°252 - Mars 1976). Quant à l'amidon, celui-ci ne s'écoule pour ainsi dire pas.

Les granules conformes à l'invention possédant les caractéristiques mentionnées ci-dessus sont
10 susceptibles d'être obtenus selon une multitude de variantes mais tout particulièrement selon un procédé caractérisé en ce qu'il comprend une étape d'atomisation d'une suspension de lactose et d'amidon. De façon surprenante et inattendue, la Demanderesse a
15 constaté que l'atomisation appliquée à une suspension de lactose et d'amidon natif permettait d'obtenir des granules sphériques, possédant une friabilité modérée, une comprimabilité et un écoulement performant, tout en conservant des propriétés désintégrant. Ce but
20 n'avait pas été atteint jusqu'alors au moyen des procédés connus de l'homme du métier, et applicables à la fois au lactose et à l'amidon. Ce dernier présente en effet un inconvénient lorsque l'on utilise des procédés thermiques en milieu aqueux, qui est le risque
25 de cuire et de perdre ainsi son caractère granulaire et donc désintégrant.

Pour procéder à l'atomisation, on prépare une suspension d'amidon dans l'eau froide, à laquelle on ajoute du lactose monohydraté. Le mélange, ayant une
30 température comprise d'ordinaire entre 15 et 25°C, est ensuite atomisé dans un atomiseur classique connu de l'homme du métier, et en choisissant généralement une température d'entrée voisine de 160°C et un débit tel que les températures de l'air et du produit atomisé
35 soient en sortie voisines de 65°C. Généralement, on utilisera une suspension aqueuse d'amidon à 20% en poids. Le mélange pourra également comprendre d'autres substances autres que le lactose et l'amidon, pour autant que celles-ci ne soient pas sujettes à une

dégradation thermique. En ce qui concerne la teneur en eau de la suspension contenant le lactose et l'amidon, on se placera généralement à une matière sèche de 40 à 50%. Le lactose utilisé est de préférence sous forme monohydrate. En ce qui concerne l'amidon, tout amidon granulaire peut convenir. On choisira avantageusement de l'amidon de maïs, et de préférence de l'amidon de maïs dit « extra-blanc » tel que celui commercialisé par la Demanderesse sous cette appellation. La poudre atomisée peut être utilisée directement. Elle se présente sous la forme de granules parfaitement sphériques comprenant du lactose et de l'amidon coatomisés, et peut ainsi être avantageusement utilisée comme excipient, support d'additifs, agent de texture, dans les domaines alimentaires et pharmaceutiques. Bien d'autres applications des granules conformes à l'invention sont bien entendu envisageables du fait des propriétés fonctionnelles avantageuses qu'ils présentent, notamment dans les applications vétérinaires, phytosanitaires, agricoles, ainsi que dans le domaine de la détergence.

L'invention sera mieux comprise à l'aide des exemples qui suivent et des figures 1,1' et 2,2' qui s'y rapportent, lesquels se veulent illustratifs et non limitatifs.

Exemple 1 : Préparation de granules selon l'invention et caractérisation physique.

On prépare par coatomisation selon l'invention différentes compositions de granules consistant en lactose et en amidon à des ratios respectivement de 85/15, 75/25, 50/50 et 25/75. On utilise du lactose monohydraté et de l'amidon de maïs « extra-blanc ».

Les principales caractéristiques physiques des compositions préparées sont données dans le tableau suivant, en comparaison avec des produits de l'art antérieur.

	25/75	50/50	75/25	85/15	Amidon de maïs natif	Mélange physique d'amidon de maïs standard et de lactose monohydrate
Diamètre moyen (μm)	215	182	171	183	14	41
Masse volumique apparente (g/l)	0.60	0.60	0.58	0.59	0.43	0,44
Masse volumique après tassement (g/l)	0.65	0.65	0.69	0.70	0.74	0,82
Temps d'écoulement (s)	3.7	3.8	4	5	infini	infini
Angle de repos (°)	30	28	33	38	55	52

Le diamètre moyen est mesuré au moyen d'un granulomètre laser LS de marque COULTER, par la
5 détermination de la répartition volumique en taille des granules.

La masse volumique apparente est mesurée selon la méthode de pharmacotechnie 2.9.15 de la Pharmacopée Européenne, 3^{ème} édition.

10 Le temps d'écoulement est mesuré selon la méthode de pharmacotechnie 2.9.16 de la Pharmacopée Européenne, 3^{ème} édition.

15 L'angle de repos est mesuré sur l'appareil POWDER TESTER commercialisé par la société HOSOKAWA, selon la méthode développée par Carr.

Les granules selon l'invention se présentent sous la forme de poudres denses, ce qui est inattendu pour des compositions atomisées. Ces poudres ont des propriétés d'écoulement remarquables.

20

Figures 1,1' et 2,2'

Les compositions de granules 75/25 et 85/15 telles que préparées à l'exemple 1 sont observées en

microscopie électronique à balayage, et présentent une structure sphérique caractéristique.

5 Exemple 2 : détermination des profils de
 compression des granules selon l'invention.

10 On effectue sur les compositions 50/50, 75/25 et 85/15, ainsi que sur une composition de lactose atomisé de l'art antérieur un profil de compression de la manière suivante :

15 on prépare des comprimés sur presse alternative Frogerais de type AM, équipée de poinçons concaves de diamètre 13mm, à partir d'une poudre consistant en 99,5% de compositions de granules selon l'invention et 0,5% de stéarate de magnésium.

20 On obtient des comprimés d'épaisseur 6mm, sur lesquels on détermine la densité et la dureté sur duromètre ERWEKA. On détermine également le temps de désintégration des comprimés selon la méthode de la pharmacopée européenne, 3^{ème} édition. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

COMPOSITION	Densité	Dureté moyenne (N)	Temps de désintégration (s)
50/50	1.215	55	
	1.268	71	
	1.312	117	
	1.349	131	180
	1.395	191	220
75/25	1.156	22	67
	1.235	55	
	1.309	124	83
	1.378	217	
	1.454	363	321
85/15	1.142	28	56
	1.220	47	
	1.292	96	83
	1.363	180	
	1.437	307	
	1.475	431	321
Amidon atomisé	1.100	33	60
	1.253	101	
	1.333	181	261
	1.403	313	
	1.481	463	1302

En traçant les courbes de dureté des comprimés en fonction de leur densité, il est possible de déterminer les duretés obtenues à des densités de 1,3 et 1,4 conformément au test B :

	Dureté		
Densité	50/50	75/25	85/15
1.3	104	116	105
1.4	197	259	244

Ces résultats permettent d'illustrer les propriétés remarquables de comprimabilité des granules selon l'invention.

5 **Exemple 3 : Etude de stabilité au stockage.**

Afin d'évaluer la stabilité des comprimés préparés à partir de granules selon l'invention, on prépare des comprimés avec les compositions de granules
10 précédentes : 25/75, 50/50, 75/25, dans les mêmes conditions que l'exemple 2.

On mesure le poids et la densité de ces comprimés puis on mesure à nouveau ces paramètres après stockage des comprimés pendant 2 mois à température ambiante.

15 L'évolution du poids, exprimée en pourcentage, donne une indication du niveau d'hygroscopicité.

L'évolution de la dureté donne une indication de la stabilité des comprimés.

20 On obtient les résultats suivants :

COMPOSITION 25/75

Données initiales		Evolution après deux mois de stockage			
POIDS (mg)	DURETE (N)	POIDS	EVOLUTION	DURETE	EVOLUTION
786	78	787	0	77	0

25

COMPOSITION 50/50

Données initiales		Evolution après deux mois de stockage			
POIDS (mg)	DURETE (N)	POIDS	EVOLUTION	DURETE	EVOLUTION
564	75	580	+2,8%	83	+11

30

COMPOSITION 75/25

Données initiales		Evolution après deux mois de stockage			
POIDS (mg)	DURETE (N)	POIDS	EVOLUTION	DURETE	EVOLUTION
729	81	734	<1%	72	- 11%

5

Exemple 4 : Comparaison entre la friabilité des granules selon l'invention et celles des produits de l'art antérieur.

10

Une granulation de lactose et d'amidon est effectuée en lit d'air fluidisé selon le mode opératoire décrit par WAN L.C. et LIM K.S., STP PHARMA SCIENCES 4 (560-570) 1988.

15

Le mélange 50/50 conforme à l'invention est granulé par pulvérisation d'eau pure ①, d'une solution de lactose ②, d'une solution de polyvinylpyrrolidone ③ qui est le liant le plus utilisé en pharmacie, à raison de 5g pour 100g de composition selon l'invention.

20

On détermine la friabilité selon le test A décrit précédemment sur ces trois compositions ainsi que sur une composition de lactose granulé disponible commercialement sous l'appellation TABLETTOSE® 80.

25

Les résultats sont repris dans le tableau suivant :

COMPOSITION	Friabilité (test A) %
① granulation à l'eau	100 (*)
② granulation lactose	100 (*)
③ granulation PVP	53
25/75	26
50/50	24
75/25	48
85/15	52
Tablettose® 80	56

(*) la poudre est tellement friable que la majorité des granules sont détruits lors de l'étape de tamisage préliminaire entre 100 et 200 μ m.

5 Il est surprenant que l'ajout d'amidon réputé pour augmenter la friabilité des granules à base de lactose ait l'effet inverse dans les compositions selon l'invention. La friabilité est aussi faible que celle
10 obtenue par un procédé de granulation classique mais avec ajout de 5% de liant.

Exemple 5 : Etude de la stabilité au cisaillement des compositions selon l'invention.

15 Les compositions 75/25 et 85/15 préparées conformément à l'exemple 1 subissent un mélange dans un appareil de type bi-vis RUBERG type HM-50. La vitesse du mélangeur est réglée au niveau 5. Le volume de remplissage est de 30 % pour le 75/25 et 15% pour le
20 85/15. La taille des particules des compositions testées est mesurée par tamisage, sur tamis successifs de 32, 63, 100, 160, 250 et 315 μ m, avant et après mélange pendant 2, 5, 10, 15, 20 et 25 minutes.

Les résultats sont repris dans le tableau
25 suivant :

75/25

Taille des particules	% de composition en fonction du temps de mélange (min)						
	0	2	5	10	15	20	25
<32 μ m	2,6	2,9	3	3,7	3	4	3,3
<63 μ m	6,1	6	6,2	6,9	7,9	6,6	6,6
<100 μ m	10,4	10,6	11,6	10,7	12,3	11,2	10,4
<160 μ m	23	23,4	24,7	23,5	24,7	23,7	22
<250 μ m	65,3	66,4	66,6	65,7	67,6	65,5	64,7
<315 μ m	91,1	90,8	91,4	91,6	93,2	91	90,4
<400 μ m	99,5	99,2	99,7	99,8	99,6	99,9	99,9

85/15

Taille des particules	% de composition en fonction du temps de mélange (min)						
	0	2	5	10	15	20	25
<32µm	7	6,5	7,2	6,9	7,3	7,3	7,7
<63µm	14,2	13,2	14,5	14	13,3	13,9	13,9
<100µm	26,6	21,2	22,6	21,9	21,7	22,2	21,5
<160µm	48,5	42	43,7	43,4	42,7	43,9	43,7
<250µm	89	87,3	88,2	88	88	88,2	88,6
<315µm	99,2	99,1	99,1	99	99,1	99,1	99,1

- 5 Il n'y a pas de modification de la granulométrie de compositions durant le mélange. Les deux vis du mélangeur ne cassent pas la poudre, puisqu'il n'y a pas de formation de fines. Ceci confirme la faible friabilité des compositions selon l'invention, illustrée par leur bonne stabilité au cisaillement.

REVENDICATIONS

1. Granules consistant en lactose et amidon caractérisés en ce qu'ils présentent une friabilité inférieure ou égale à 80% et de préférence à 60% selon un test A.

2. Granules selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils présentent une structure sphérique en microscopie électronique.

3. Granules selon l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisés en ce que le ratio lactose/amidon est compris entre 90/10 et 25/75, et de préférence entre 85/15 et 50/50.

4. Granules selon l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, comprenant un ratio de lactose et d'amidon compris entre 50/50 et 90/10, caractérisés par une comprimabilité déterminée selon un test B, supérieure ou égale à 70 N et de préférence à 80 N pour une densité de comprimés de 1,3 g/ml et/ou supérieure ou égale à 170 N et de préférence à 180 N pour une densité de comprimés de 1,4 g/ml.

5. Granules selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce qu'ils présentent un angle de repos inférieur à 45°, et de préférence inférieur à 40°.

6. Procédé de préparation de granules consistant en lactose et en amidon, caractérisé par le fait qu'il comprend une étape d'atomisation d'une suspension de lactose et d'amidon.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le ratio lactose / amidon est compris entre 90/10 et 25/75, et de préférence entre 85/15 et 50/50.

8. Forme solide caractérisée par le fait qu'elle comprend des granules selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou susceptibles d'être obtenus selon l'une ou l'autre des revendications 6 et 7.

9. Granules comprenant du lactose et de l'amidon, caractérisés en ce qu'ils présentent une comprimabilité selon un test B supérieure ou égale à 70 N et de

18

préférence à 80 N pour une densité de comprimés de 1,3 g/ml et/ou supérieure ou égale à 170 N et de préférence à 180 N pour une densité de 1,4 g/ml.

5 10. Granules comprenant du lactose et de l'amidon coatomisés.

ABREGE DESCRIPTIF

L'invention concerne des granules consistant en lactose et amidon caractérisés en ce qu'ils présentent une friabilité inférieure ou égale à 80% et de préférence à 60% selon un test A.

Elle concerne également le procédé de préparation desdits granules ainsi que leur utilisation pour la préparation de formes solides dans les domaines pharmaceutiques ou alimentaires.

1/4

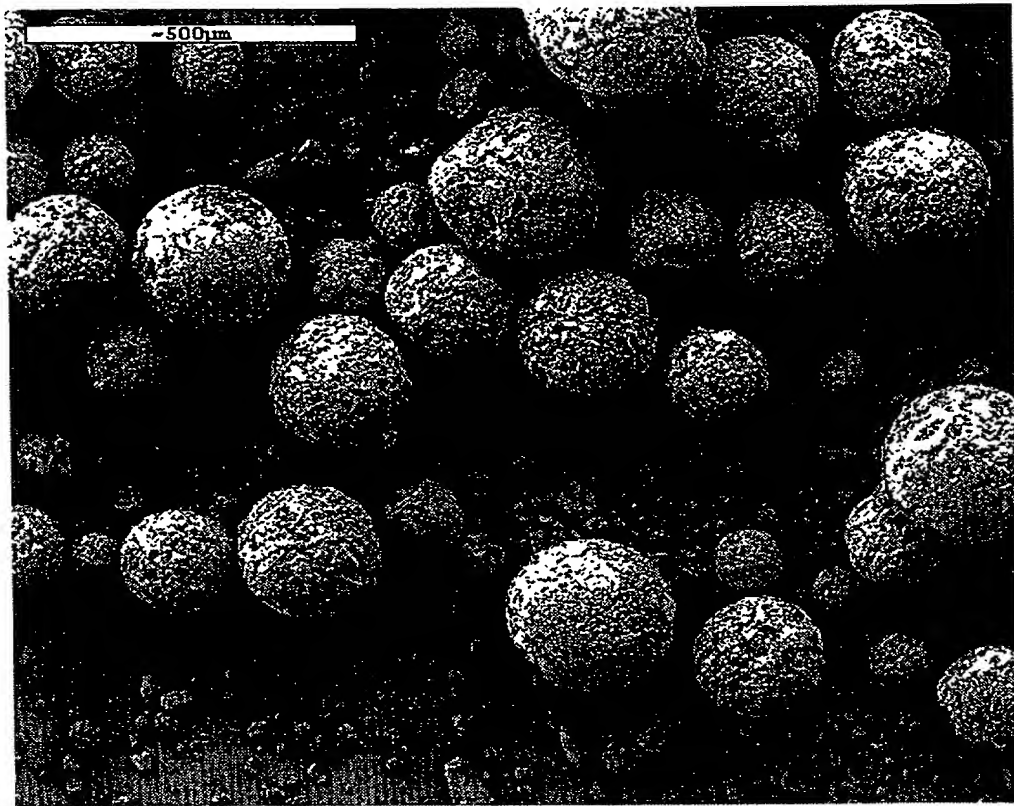


Figure 1 : 75 lactose / 25 amidon
Grossissement : X 85

2/4

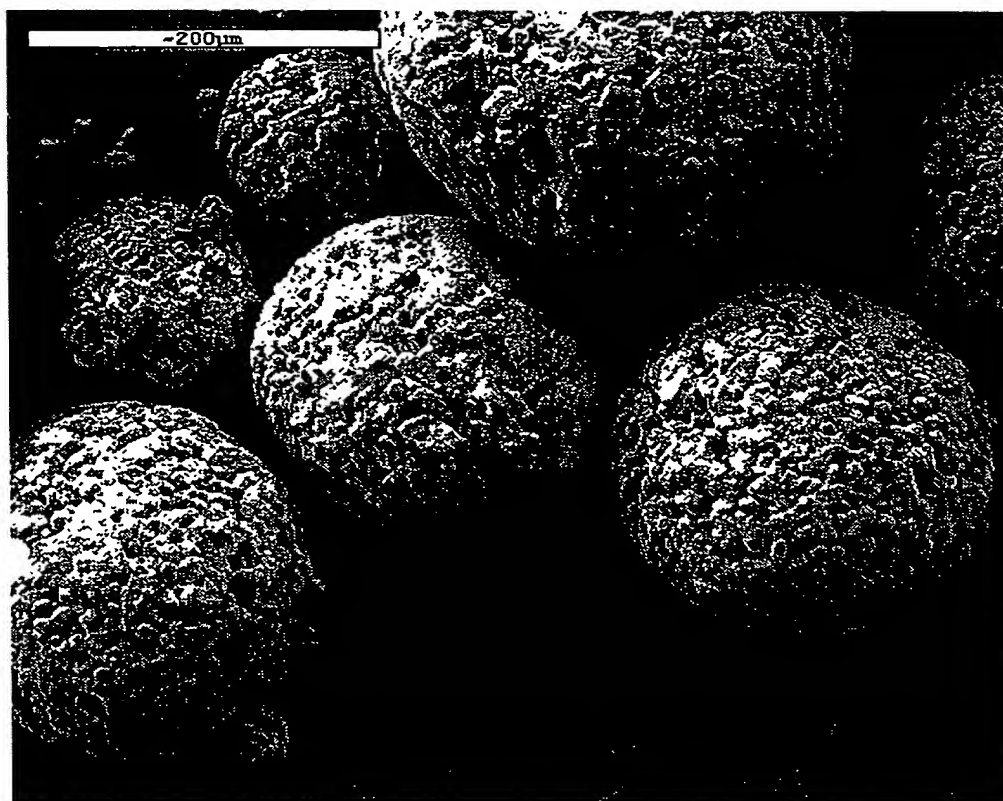


Figure 1' : 75 lactose / 25 amidon
Grossissement : X 225

3/4

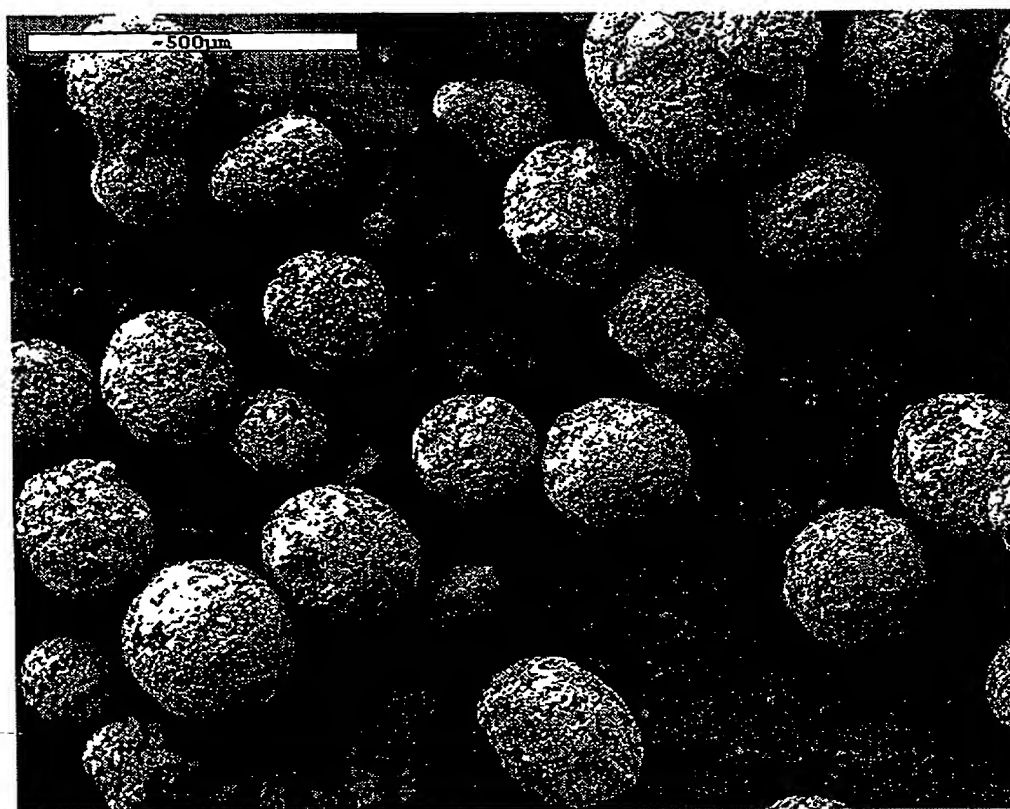


Figure 2 : 85 lactose / 15 amidon
Grossissement : X 85

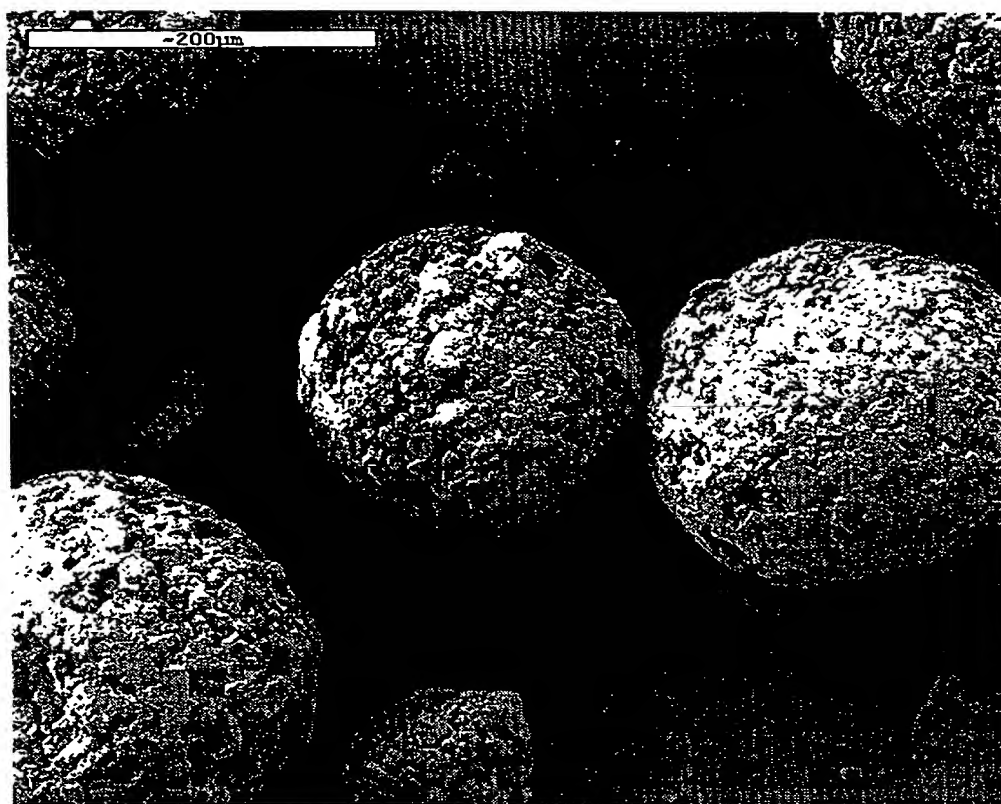


Figure 2' : 85 lactose / 15 amidon
Grossissement : X 225